

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 977 037 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
02.02.2000 Patentblatt 2000/05

(51) Int Cl.7: G01N 35/00, B01L 9/06
// B01L7/00

(21) Anmeldenummer: 99810635.5

(22) Anmeldetag: 14.07.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• Rutishauser, Marcel
8633 Wolfhausen (CH)
• Bartl, Ralf, Dr.
8630 Rüti (CH)

(30) Priorität: 31.07.1998 CH 161998

(74) Vertreter:
Wagner, Wolfgang, Dr. Phil., Dipl.-Phys.
c/o Zimmerli, Wagner & Partner AG
Löwenstrasse 19
8001 Zürich (CH)

(71) Anmelder: Tecan AG
8634 Hombrechtikon (CH)

(54) Magnetseparator

(57) Eine Aufnahme (2) für Probenflüssigkeitsbehälter, z. B. Eppendorf-Gefässe (15) ist zwischen einer Arbeitsposition oberhalb einer Magnetanordnung (4) und einer Heizposition oberhalb einer Heizplatte (5) horizontal verschieblich. Die letzteren sind auf einer Basisplatte (3) abgestützt, die mittels einer Hubvorrichtung (9) zwischen einer abgesenkten Passivposition und einer angehobenen Aktivposition, in welcher die Magnetanordnung (4) und die Heizplatte (5) auf die Probenflüssigkeit in den Eppendorf-Gefässen (15) einwirken und

dort suspendierte ferromagnetische Partikel anziehen, vertikal verschoben werden kann. Die Magnetanordnung (4) kann zur Verbesserung der Wechselwirkung zwischen den ferromagnetischen Partikeln und der Probenflüssigkeit durch einen Schrittmotor (6) zwischen einer ersten Lage, in welcher etwa eine Magnetplatte (14) auf eine Reihe von Eppendorf-Gefässen (15) von der rechten Seite einwirkt, und einer zweiten Lage, in der die besagte Magnetplatte (14) auf die gleiche Reihe von Eppendorf-Gefässen (15) von der linken Seite einwirkt, querverschoben werden.

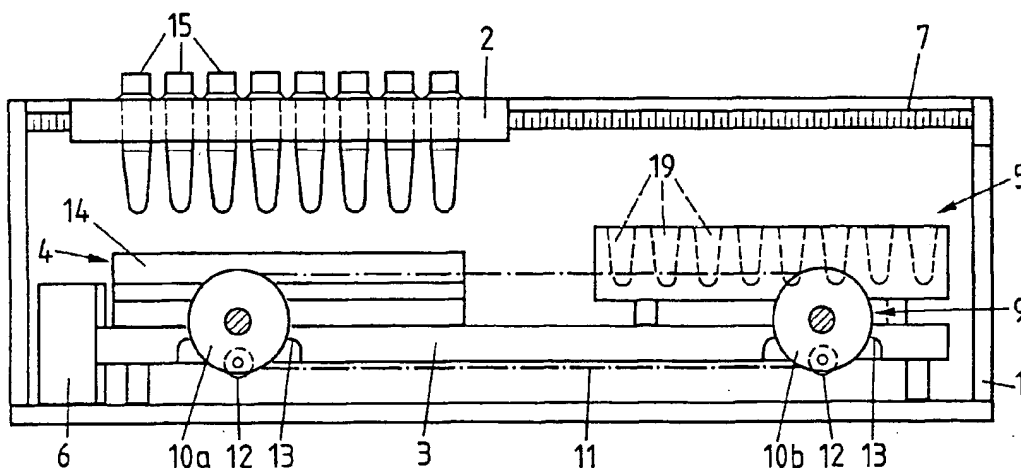


FIG. 1a

EP 0 977 037 A1

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft einen Magnetseparator gemäss dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Derartige Magnetseparatoren werden in der chemischen und molekularbiologischen Analytik zur Abtrennung bestimmter Substanzen aus einer Lösung verwendet. Dabei lagern sich die besagten Substanzen in einem Probengefäss o. dgl. an ferromagnetische Partikel an, die mittels eines Magnetfeldes manipuliert werden.

Stand der Technik

[0002] Aus der EP-A-0 497 448 ist ein gattungsgemässer Magnetseparator bekannt mit einer festen Aufnahme für eine Titerplatte und einer mittels vier über Stossstangen betätigbarer Hebel zwischen einer Aktivposition und einer Passivposition vertikal verschiebbaren Magnetanordnung. Es besteht jedoch keine Möglichkeit, die Probenflüssigkeit innerhalb des Magnetseparators gänzlich aus dem Nahbereich der Magnetanordnung zu entfernen und z. B. einer Behandlung anderer Art zuzuführen, was jedoch bei vielen Anwendungen nötig ist. Soll etwa die Probenflüssigkeit erhitzt werden, so muss eine separate Heizstation vorgesehen werden und die Titerplatte zwischen dem Magnetseparator und der Heizstation verschoben werden. Dies muss entweder manuell geschehen, was aus verschiedenen Gründen nicht wünschbar ist oder es müssen entsprechende Transportmittel vorgesehen werden. Etwa schon vorhandene Transportmittel werden durch den Transport der Titerplatte jeweils für längere Zeit blockiert und stehen für andere Aufgaben nicht zur Verfügung. Zudem ist der Magnetseparator nur für Probenflüssigkeitsbehälter einer Art tauglich.

[0003] Ein weiterer Magnetseparator ist aus der US-A-5 443 791 bekannt. Hier ist im Rahmen einer Arbeitsstation eine Wascheinrichtung vorgesehen, welche eine heiz- und kühlbare Metallplatte zur Aufnahme von Probenflüssigkeitsbehältern aufweist, unterhalb welcher eine vertikal verschiebbare Magnetanordnung angebracht ist. Diese Anordnung, bei der ohne räumliche Trennung eine weitere Funktion in den Magnetseparator integriert ist, hat den Nachteil, dass die Magnete verhältnismässig hohen Temperaturen ausgesetzt werden, was insbesondere für Permanentmagnete schädlich ist und ihre Wirksamkeit vermindert. Ausserdem ist der Aufbau der Station verhältnismässig kompliziert und die Tauglichkeit ebenfalls auf Probenflüssigkeitsbehälter einer Art eingeschränkt.

Darstellung der Erfindung

[0004] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, einen Magnetseparator anzugeben, in welchem die Probenflüssigkeit gänzlich aus dem Nahbereich der Ma-

gnetanordnung entfernbar ist.

[0005] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 gelöst. Die Erfindung schafft einen kompakten, verhältnismässig einfach aufgebauten Magnetseparator, mit welchem es möglich ist, die Probenflüssigkeit anderen Bearbeitungsschritten zu unterwerfen, insbesondere sie zu erhitzen, ohne dass störende Wechselwirkungen mit der Magnetanordnung auftreten. Der erfindungsgemässe Magnetseparator kann so ausgebildet werden, dass alle bei bestimmten Verfahren erforderlichen Schritte innerhalb desselben durchgeführt werden können, ohne dass zusätzlich Moduln oder externe Transportmittel benötigt würden. Er kann auch durch geringfügige Modifikationen für Probenflüssigkeitsbehälter verschiedener Art und Grösse umgebaut werden, wobei auch relativ grosse Behälter bearbeitet werden können.

[0006] Der erfindungsgemässe Magnetseparator kann sehr gut in eine grössere Arbeitsstation mit weiteren Moduln und Transportmitteln wie etwa einem Robotarm, der auch zum Pipettieren und für anderes eingesetzt wird, eingebaut werden. Während der Funktionsabläufe im Magnetseparator werden die Transportmittel von demselben nicht beansprucht und stehen vollständig für ihre übrigen Funktionen zur Verfügung.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0007] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Figuren, welche lediglich ein Ausführungsbeispiel darstellen, näher erläutert. Es zeigen

Fig. 1a eine Seitenansicht des erfindungsgemässen Magnetseparators mit einer ersten Art von Probenflüssigkeitsbehältern in einer ersten Einstellung,

Fig. 1b eine Ansicht entsprechend Fig. 1a, mit dem Magnetseparator in einer zweiten Einstellung,

Fig. 1c eine Ansicht entsprechend Fig. 1a, mit dem Magnetseparator in einer dritten Einstellung,

Fig. 1d eine Ansicht entsprechend Fig. 1a, mit dem Magnetseparator in einer vierten Einstellung,

Fig. 2a eine teilweise geschnittene Vorderansicht mit entfernten Gehäuseteilen des erfindungsgemässen Magnetseparators in der zweiten Einstellung,

Fig. 2b eine Ansicht entsprechend Fig. 2a des erfindungsgemässen Magnetseparators in der ersten Einstellung,

- Fig. 2c eine Ansicht entsprechend Fig. 2a des erfindungsgemässen Magnetseparators in einer modifizierten zweiten Einstellung,
- Fig. 3a eine teilweise geschnittene Vorderansicht mit entfernten Gehäuseteilen des erfindungsgemässen Magnetseparators, mit einer zweiten Art von Probenflüssigkeitsbehältern, in der zweiten Einstellung,
- Fig. 3b eine Ansicht entsprechend Fig. 3a des erfindungsgemässen Magnetseparators in der ersten Einstellung,
- Fig. 3c eine Ansicht entsprechend Fig. 3a des erfindungsgemässen Magnetseparators in einer modifizierten zweiten Einstellung,
- Fig. 4 eine teilweise geschnittene Vorderansicht mit entfernten Gehäuseteilen des erfindungsgemässen Magnetseparators, mit einer dritten Art von Probenflüssigkeitsbehältern,
- Fig. 5a eine Draufsicht auf den erfindungsgemässen Magnetseparator, mit der dritten Art von Probenflüssigkeitsbehältern, in einer ersten Einstellung,
- Fig. 5b eine Ansicht entsprechend Fig. 5a des erfindungsgemässen Magnetseparators in einer zweiten Einstellung und
- Fig. 5c eine Ansicht entsprechend Fig. 5a des erfindungsgemässen Magnetseparators in einer modifizierten zweiten Einstellung.

Wege zur Ausführung der Erfindung

[0008] Der erfindungsgemässe Magnetseparator weist in einem quaderförmigen Gehäuse 1 eine Aufnahme 2 für Probenflüssigkeitsbehälter auf, die als Rahmen ausgebildet ist, welcher mehrere einander überlagernde Öffnungen umgibt. Im Beispiel sind es zwei einander kreuzende rechteckförmige Öffnungen, in die wahlweise drei verschiedene Arten von Probenflüssigkeitsbehältern eingesetzt werden können, nämlich in einer geeigneten Halterung 48 Eppendorf-Gefässe (Fig. 1a-d, 2a-c) eine Mikrotiterplatte mit 96 Gefässen (Fig. 3a-c), oder wieder in einer geeigneten Halterung 20 Reagenzgläser (Fig. 4, 5a-c). Die Aufnahme 2 erstreckt sich über etwas weniger als die halbe Länge des Gehäuses 1.

[0009] Unterhalb der Aufnahme 2 (Fig. 1a-d, Fig. 2a-c) ist eine Basisplatte 3 im Gehäuse 1 angeordnet, welche sich im wesentlichen über die ganze Länge desselben erstreckt und, in Längsrichtung nebeneinander angeordnet, eine Magnetanordnung 4 und eine als Heiz-

platte 5 ausgebildete Heizvorrichtung trägt. Neben der Magnetanordnung 4 ist am Ende der Basisplatte 3 ein Schrittmotor 6 angeordnet, mittels dessen die Magnetanordnung 4 quer zur Längsrichtung verschoben werden kann. Die Aufnahme 2 ist zwischen einer Arbeitsposition, in der sie oberhalb der Magnetanordnung 4 liegt (Fig. 1a,b) und einer Heizposition (Fig. 1c,d), in der sie oberhalb der Heizplatte 5 liegt, mittels z. B. eines Schrittmotors über eine Gewindestange 7 (Fig. 2a-c), die mit einer Gewindebuchse 8 an der Aufnahme 2 eingreift, horizontal verschiebbar.

[0010] Die Magnetanordnung 4 und die Heizplatte 5 sind beide von der Basisplatte 3 nach oben abnehmbar, so dass sie manuell oder mittels eines Robotarms ausgetauscht werden können. Es gibt drei verschiedene, auf die drei Anordnungen von Probenflüssigkeitsbehältern verschiedener Art und Grösse abgestimmte Ausführungen der Magnetanordnung 4 (s. Fig. 2a-c, Fig. 3a-c, Fig. 4, 5a-c) sowie zwei Ausführungen der Heizplatte 5, welche auf die ersten beiden Arten von Probenflüssigkeitsbehältern abgestimmt sind, während bei Bearbeitung der dritten Art von Probenflüssigkeitsbehältern keine Heizplatte verwendet wird.

[0011] Die horizontal unverschieblich geführte Basisplatte 3 ist mittels einer Hebevorrichtung 9 vertikal zwischen einer Passivposition, in welcher sie, gegenüber der Aufnahme 2 abgesenkt, auf dem Boden des Gehäuses 1 abgestützt ist, und einer Aktivposition, in der sie verhältnismässig knapp unterhalb der Aufnahme 2 liegt, verschieblich. Die Hebevorrichtung 9 weist an jeder Längsseite des Gehäuses 1 ein Zahnradpaar auf. Die Zahnräder 10a,b eines Paares sind jeweils in der Nähe der entgegengesetzten Enden des Gehäuses 1 angeordnet, um quer zur Längsrichtung orientierte Achsen drehbar und durch einen über sie laufenden Zahnriemen 11 verbunden. Jedes der Zahnräder 10a,b auf jeder Längsseite weist einen exzentrisch angeordneten Fortsatz, insbesondere eine Rolle 12 auf, welche unter eine nach unten weisende Hebefläche 13 an der Basisplatte 3 greift.

[0012] Der Zahnriemen 11 kann ausserdem über ein von einem Schrittmotor angetriebenes Antriebsrad laufen oder es kann eines der Zahnräder 10a,b selbst angetrieben sein. Zwei auf verschiedenen Längsseiten des Gehäuses auf gleicher Höhe angeordnete Zahnräder - es kann sich gegebenenfalls auch um die Antriebsräder handeln - können miteinander durch eine gemeinsame Achse verbunden sein, so dass nur ein Antrieb erforderlich ist. In der in Fig. 1a dargestellten Passivposition der Basisplatte 3 sind die exzentrischen Rollen 12 jeweils in ihrer tiefsten Position, in der in Fig. 1b dargestellten Aktivposition, in der die Basisplatte 3 über die Hebeflächen 13 auf den Rollen 12 abgestützt ist, in der höchsten.

[0013] Die Magnetanordnung 4 weist jeweils mehrere sich in Längsrichtung erstreckende, seitlich voneinander beabstandete Magnetplatten 14 auf. Die für die Eppendorf-Gefässe 15 (s. Fig. 2a-c) geeignete Magnetan-

ordnung 4 besteht aus vier derartigen Magnetplatten 14, deren seitlicher Abstand so bemessen ist, dass zwei nebeneinander in der Halterung angeordnete Eppendorf-Gefässe 15 zwischen ihnen Platz haben. Jede Magnetplatte 14 besteht aus zwei Magnetstreifen, die durch eine Schicht aus magnetisch gut leitendem Material getrennt unmittelbar nebeneinander angeordnet und gegen oben leicht gegeneinander geneigt sind, so dass sie an den Wänden der Eppendorf-Gefässe 15 anliegen. Sie sind gegeneinander, also etwa quer zur Längsrichtung des Gehäuses 1 magnetisch orientiert mit nach aussen weisenden Nord- und gegeneinanderweisenden Südpolen. Die Polung kann auch umgekehrt sein.

[0014] Die für die Mikrotiterplatte 16 (Fig. 3a-c) geeignete Magnetanordnung 4 weist sieben einzelne Magnetplatten 14 auf, die ebenfalls quer zur Längsrichtung magnetisch orientiert sind. Der Abstand zweier nebeneinander angeordneter Magnetplatten 14 ist wiederum so bemessen, dass gerade zwei Gefässe 17 der Mikrotiterplatte 16 zwischen ihnen Platz haben.

[0015] Das gleiche gilt für die für Reagenzgläser 18 (Fig. 4, 5a-c) geeignete Magnetanordnung 4, welche drei Gruppen von je drei nebeneinander angeordneten Magnetplatten 14 aufweist, von denen sich jede über ein Drittel der Länge der Magnetanordnung 4 erstreckt. Die mittlere Gruppe ist quer zur Längsrichtung um die Hälfte des Abstandes zwischen zwei benachbarten Magnetplatten 14 einer Gruppe gegen die äusseren Gruppen versetzt.

[0016] Die Heizplatte 5 ist eine Metallplatte mit Ausnehmungen 19 zur passgenauen Aufnahme der unteren Endbereiche der Probenflüssigkeitsbehälter. Sie ist durch an ihrer Unterseite angeordnete Keramik-Widerstandselemente elektrisch heizbar.

[0017] Wie in Fig. 1a-d mit Eppendorf-Gefässen 15 als Probenflüssigkeitsbehältern dargestellt ist, gibt es vier grundlegende Einstellungen des Magnetseparators. In der ersten (Fig. 1a) ist die Basisplatte 3 und mit ihr die Magnetanordnung 4 und die Heizplatte 5 in Passivposition, d. h. abgesenkt, so dass sie am Boden des Gehäuses 1 abgestützt ist. Die Aufnahme 2 befindet sich in einer Arbeitsposition, in der sie oberhalb der Magnetanordnung 4 liegt. Die Magnetplatten 14 sind dabei so weit von den Eppendorf-Gefässen 15 entfernt, dass praktisch keine magnetische Einwirkung auf deren Inhalt erfolgt. In der zweiten Einstellung (Fig. 1b) ist die Basisplatte 3 in der Aktivposition, während die Aufnahme 2 weiterhin in der Arbeitsposition verbleibt. Die Magnetplatten 14 ragen jeweils zwischen zwei benachbarte Reihen von Eppendorf-Gefässen 15 und berühren die letzteren, so dass das von ihnen ausgehende Magnetfeld stark auf ihren Inhalt einwirkt.

[0018] Nach Absenken der Basisplatte 3 in die Passivposition kann die Aufnahme 2 in die Heizposition verschoben werden, in der sie oberhalb der Heizplatte 5 liegt (Fig. 1c). Wird die Basisplatte 3 wieder in die Aktivposition angehoben (Fig. 1d), so nehmen die Ausnehmungen 19 der Heizplatte 5 die unteren Endbereiche

der Eppendorf-Gefässe 15 auf. Ihr Inhalt kann nun beheizt werden. Nach Absenken der Basisplatte 3 in die Passivposition kann die Aufnahme 2 dann wieder in die Arbeitsposition verschoben werden.

[0019] Wie in Fig. 2a-c dargestellt, kann die Magnetanordnung 4 für die Eppendorf-Gefässe 15 z. B. mittels des Schrittmotors 6 quer zur Längsrichtung zwischen zwei verschiedenen Lagen auf der Basisplatte 3 verschoben werden. Die Differenz zwischen den beiden Lagen ist dabei so bemessen, dass eine Magnetplatte 14, die in der ersten Lage (Fig. 2b) etwa rechts einer bestimmten Reihe von Eppendorf-Gefässen 15 positioniert war, in der zweiten Lage (Fig. 2c) links von der gleichen Reihe positioniert ist. Für einen Wechsel zwischen den beiden Positionen wird die Magnetanordnung 4 jeweils in die Passivposition (Fig. 2b) abgesenkt.

[0020] Ganz analog ist auch die für die Mikrotiterplatte 16 geeignete Magnetanordnung 4 mittels des Schrittmotors 6 zwischen einer ersten und einer zweiten Lage querverschiebbar, so dass eine in der ersten Lage (Fig. 3a) rechts einer bestimmten Reihe von Gefässen 17 liegende Magnetplatte 14 in der zweiten Position (Fig. 3c) links derselben liegt. Auch hier erfolgt der Wechsel der Positionen in der Passivposition der Magnetanordnung 4.

[0021] Bei Verwendung von Reagenzgläsern 18 und der für diese geeigneten Magnetanordnung 4 bleibt die Basisplatte 3 stets in der Passivposition. In einer ersten Einstellung (Fig. 5a), in der die Position der Aufnahme 2 und der Basisplatte 3 der dritten Einstellung mit den anderen Probenflüssigkeitsbehältern entspricht, ist die Aufnahme 2 gegenüber der Magnetanordnung 4 verschoben, so dass dieselbe passiv ist und nicht auf die Probenflüssigkeit in den Reagenzgläsern 18 einwirkt. In einer zweiten Einstellung, in der die Position der Aufnahme 2 und der Basisplatte 3 ganz oder nahezu der ersten Einstellung mit den anderen Probenflüssigkeitsbehältern entspricht, liegt die Aufnahme 2 oberhalb der Magnetanordnung 4, wobei jedoch die Magnetplatten 14 wegen der grossen Länge der Reagenzgläser 18 zwischen deren unteren Endbereichen liegen und auf deren Inhalt einwirken.

[0022] Die Aufnahme 2 kann zwischen einer ersten Lage (Fig. 5b) und einer zweiten Lage (Fig. 5c) verschoben werden. In der ersten Lage ist die Aufnahme 2 ganz auf die von der Magnetanordnung 4 eingenommene Seite des Gehäuses 1 geschoben, so dass eine erste Hälfte der Reagenzgläser 18 auf der Höhe der an das Ende des Gehäuses 1 anschliessenden äusseren Gruppe von Magnetplatten 14 liegt und die zweite Hälfte auf der Höhe der mittleren Gruppe. In der zweiten Lage ist die Aufnahme 2 in Längsrichtung derart verschoben, dass die erste Hälfte der Reagenzgläser 18 auf der Höhe der mittleren Gruppe der Magnetplatten 14 und die andere Hälfte auf der Höhe der die Magnetanordnung 4 gegen die Mitte des Gehäuses 1 abschliessenden äusseren Gruppe von Magnetplatten 14 liegt.

[0023] In allen Fällen dient der Wechsel zwischen den

beiden Lagen dazu, ferromagnetische Partikel, welche in der Probenflüssigkeit suspendiert sind, von einem seitlichen Wandbereich des Probenflüssigkeitsbehälters zum gegenüberliegenden durch die Flüssigkeit zu ziehen und dadurch deren Wechselwirkung mit derselben zu intensivieren. Auf diese Weise kann der Wirkungsgrad, mit dem chemisch aktive Substanzen an ihren Oberflächen bestimmte Komponenten in der Probenflüssigkeit binden, ebenso verbessert werden wie derjenige der Reinigung der Partikel in einer Waschflüssigkeit, wie dies beides im Rahmen des folgenden Beispiels eines im erfindungsgemässen Magnetseparators ausgeführten Verfahrens näher erläutert wird.

[0024] Bei diesem Verfahren, welches vorzugsweise rechnergesteuert und vollautomatisch abläuft, wird aus einer RNA-Probe mRNA isoliert. Dabei ist in die Aufnahme 2 eine Halterung mit 48 Eppendorf-Gefässen 15 eingesetzt. Für das Verfahren werden Elemente des BIOMAG®-mRNA-Reinigungskits der Firma PerSeptive Diagnostics verwendet. Zuerst werden mit dem Magnetseparator in der ersten Einstellung (Fig. 1a) - Aufnahme 2 in Arbeitsposition, Magnetanordnung 4 in Passivposition - in jede der Eppendorf-Gefässe 15 300 µl BIOMAG Oligo (dT) 20 pipettiert. Diese Flüssigkeit enthält ferromagnetische Partikel, deren Oberfläche mit einer Substanz beschichtet ist, welche mRNA spezifisch bindet. Anschliessend wird der Magnetseparator durch Anheben der Basisplatte 3 und damit der Magnetanordnung 4 in die Aktivposition in die zweite Einstellung (Fig. 1b) gebracht.

[0025] Durch das nun jeweils etwas oberhalb ihres unteren Endes seitlich auf die Eppendorf-Gefässe 15 einwirkende Magnetfeld werden die Partikel an den den Magnetplatten 14 jeweils nächstgelegenen seitlichen Wandbereichen derselben zusammengezogen. Anschliessend wird der Ueberstand der Probenflüssigkeit abpipettiert. Dazu kann eine automatische Pipettiervorrichtung mit einem Robotarm eingesetzt werden.

[0026] Die RNA-Probe wird, nachdem sie ausserhalb des Magnetseparators mit Wasser, das mit DEPC, einem antibakteriellen Puffer, behandelt wurde und auf 270 µl verdünnt, 5 min auf 55°C gehalten und mit 30 µl 5M-NaCl-Lösung versetzt wurde, zum BIOMAG Oligo dt (20) in die Eppendorf-Gefässe 15 pipettiert. Anschliessend wird die Magnetanordnung 4 mehrmals zwischen der ersten Lage (Fig. 2a) und der zweiten Lage (Fig. 2c) hin- und herverschieben, wobei sie wie beschrieben zum Wechsel der Lage jeweils in die Passivposition (Fig. 2b) abgesenkt wird. Dadurch werden jeweils die Partikel mehrmals abwechselnd an gegenüberliegenden Wandbereichen der Eppendorf-Gefässe 15 zusammengezogen. Dabei durchwandern sie die Probenflüssigkeit und haben Gelegenheit, die in derselben verteilte mRNA zu binden. Schliesslich wird, mit der Magnetanordnung 4 in der Aktivposition und dementsprechend an einem Wandbereich zusammengezogenen Partikeln der Ueberstand möglichst vollständig abpipettiert.

[0027] Anschliessend wird die Magnetanordnung 4 in die Passivposition abgesenkt (Fig. 1a), 300 µl Waschpuffer in die Eppendorf-Gefässe 15 pipettiert und die Magnetanordnung 4 wieder in die Aktivposition gehoben (Fig. 1b). Eventuell erfolgen dann mehrere Wechsel der Magnetanordnung 4 zwischen der ersten Lage (Fig. 2a) und der zweiten Lage (Fig. 2c).

[0028] Mit der Magnetanordnung 4 in der Aktivposition wird dann der Waschpuffer abpipettiert. Der Vorgang wird wiederholt.

[0029] Schliesslich wird die Magnetanordnung 4 in die Passivposition abgesenkt (Fig. 1b), 75-150 µl mit DEPC behandeltes Wasser dazupipettiert und die Aufnahme 2 in die Heizposition verfahren (Fig. 1c). Nach Anheben der Heizplatte 5 in die Aktivposition (Fig. 1d) werden die Proben in den Eppendorf-Gefässen 15 auf 55°C erwärmt und 2 min auf dieser Temperatur gehalten. Dadurch löst sich die an die Partikel gebundene mRNA von denselben.

[0030] Die Heizplatte 5 wird nun wieder in die Passivposition abgesenkt (Fig. 1c), die Aufnahme 2 in die Arbeitsposition verfahren (Fig. 1a) und die Magnetanordnung 4 in die Aktivposition angehoben, so dass sich die Partikel wiederum jeweils an einem Wandbereich der Eppendorf-Gefässe 15 sammeln. Anschliessend wird der Ueberstand mit der von den Partikeln abgelösten mRNA abpipettiert. Die Behandlung der Partikel mit DEPC-Wasser, die Erwärmung und das Abpipettieren können zur Verbesserung der Ausbeute wiederholt werden.

[0031] Der erfindungsgemässe Magnetseparator kann im Rahmen der Erfindung auf verschiedene Weisen abgewandelt werden. Insbesondere kommt es nur auf die Relativbewegungen der verschiedenen Teile wie der Aufnahme, der Magnetanordnung und der Heizvorrichtung an, die auf verschiedenste Weisen bewerkstelligt werden können. Er kann auch z. B. durch entsprechende Ausbildung der Aufnahme so ausgestaltet und durch Bereitstellung weiterer angepasster Magnetanordnungen und wo nötig Heizvorrichtungen ergänzt werden, dass weitere oder andere Probenflüssigkeitsbehälter als die beschriebenen bearbeitet werden können. Als Materialien für Gehäuse, Aufnahme und Basisplatte kommen Metall, insbesondere Aluminium, eventuell auch Kunststoff in Frage.

Bezugszeichenliste

[0032]

1	Gehäuse
2	Aufnahme
3	Basisplatte
4	Magnetanordnung
5	Heizplatte
6	Schrittmotor
7	Gewindestange
8	Gewindebuchse

- 9 Hebevorrichtung
- 10a,b Zahnräder
- 11 Zahnriemen
- 12 Rolle
- 13 Hebefläche
- 14 Magnetplatte
- 15 Eppendorf-Gefäß
- 16 Mikrotiterplatte
- 17 Gefäß der Mikrotiterplatte 16
- 18 Reagenzglas
- 19 Ausnehmung der Heizplatte 5

Patentansprüche

1. Magnetseparator mit einer Aufnahme (2) für mindestens einen Probenflüssigkeitsbehälter sowie mit einer unterhalb angeordneten Magnetanordnung (4), welche gegenüber der Aufnahme mindestens vertikal zwischen einer Aktivposition, in welcher sie bis in unmittelbare Nähe des mindestens einen Probenflüssigkeitsbehälters reicht und einer Passivposition, in welcher sie mit Abstand unterhalb desselben liegt, verschiebbar ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Aufnahme (2) gegenüber der Magnetanordnung (4) zwischen einer Arbeitsposition, in welcher sie oberhalb der Magnetanordnung liegt und einer weiteren Position, in welcher sie gegenüber der Magnetanordnung (4) horizontal versetzt ist, verschiebbar ist.
2. Magnetseparator nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie eine derart neben der Magnetanordnung (4) angeordnete Heizvorrichtung aufweist, dass die Aufnahme (2) in der gegenüber der Magnetanordnung (4) horizontal versetzten Position eine Heizposition oberhalb der Heizvorrichtung einnimmt.
3. Magnetseparator nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Heizvorrichtung ebenfalls gegenüber der Aufnahme (2) mindestens vertikal zwischen einer Aktivposition, in welcher sie bis in unmittelbare Nähe des mindestens einen Probenflüssigkeitsbehälters reicht und einer Passivposition, in welcher sie mit Abstand unterhalb desselben liegt, verschiebbar ist.
4. Magnetseparator nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** er ein Gehäuse (1) umfasst, in welchem die Magnetanordnung (4) und die Heizvorrichtung vertikal verschiebbar eingebaut sind und die Aufnahme (2) horizontal verschiebbar eingebaut ist.
5. Magnetseparator nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** er zur vertikalen Verschiebung der Magnetanordnung (4) und der Heizvor-

richtung mindestens eine Hebevorrichtung (9) umfasst mit mindestens einem um eine horizontale Achse drehbaren Hebel, der mit einem Fortsatz unter eine horizontale Hebefläche (13) greift, während die Magnetanordnung (4) und die Heizvorrichtung vertikal geführt sind.

6. Magnetseparator nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Hebel als Zahnrad (10a, 10b) ausgebildet ist, welches mittels eines über dasselbe laufenden Zahnriemens (11) antreibbar ist.
7. Magnetseparator nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Magnetanordnung (4) mehrere mindestens annähernd vertikale Magnetplatten (14) aufweist, welche sich über die Länge der Magnetanordnung (4) erstrecken.
8. Magnetseparator nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Magnetplatten (14) begrenzt querverschiebbar sind.
9. Magnetseparator nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Magnetanordnung (4) auf einer lediglich vertikal verschiebbaren Basisplatte (3) angeordnet ist, der gegenüber sie querverschieblich ist.
10. Magnetseparator nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Heizvorrichtung als Heizplatte (5) mit Vertiefungen (19) an der Oberseite ausgebildet ist.
11. Magnetseparator nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Heizplatte (5) aus Metall besteht und an ihrer Unterseite elektrische Heizelemente angebracht sind.
12. Magnetseparator nach einem der Ansprüche 9 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Heizvorrichtung ebenfalls auf der Basisplatte (3) angeordnet ist.
13. Magnetseparator nach einem der Ansprüche 3 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Magnetanordnung (4) und die Heizvorrichtung nach oben abnehmbar sind.
14. Magnetseparator nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Aufnahme (2) als Rahmen ausgebildet ist, der mehrere einander überlagernde Öffnungen unterschiedlichen Formats jeweils mindestens teilweise umgibt.

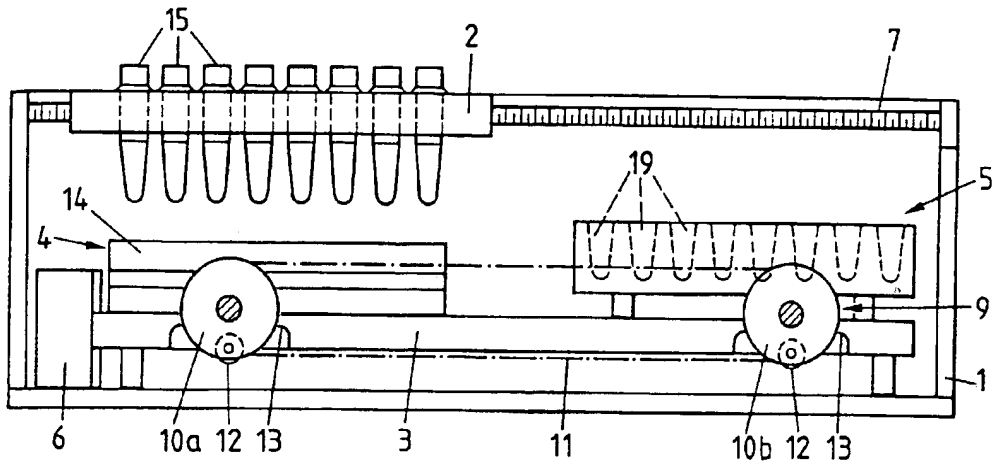


FIG. 1a

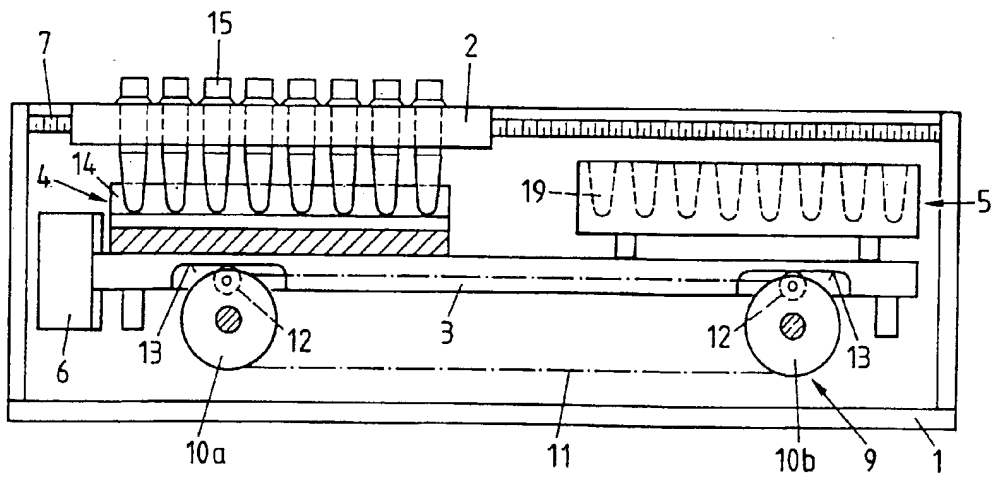


FIG. 1b

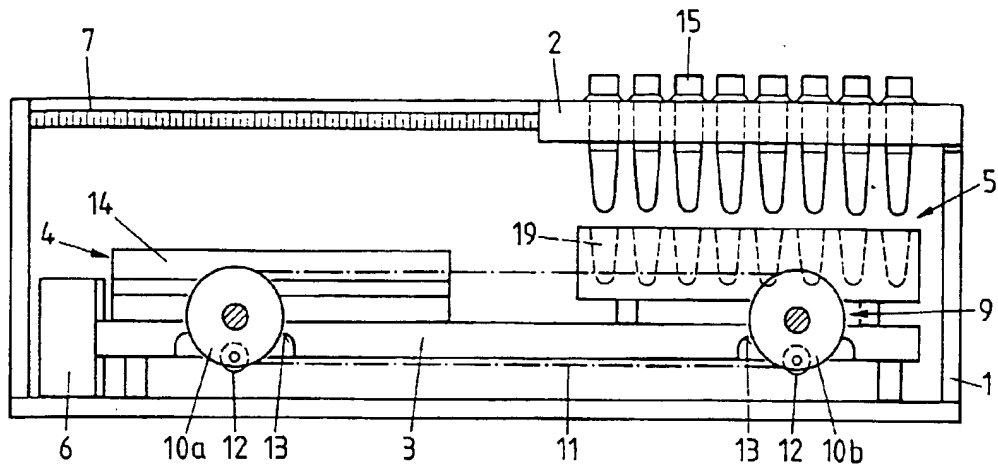


FIG. 1c

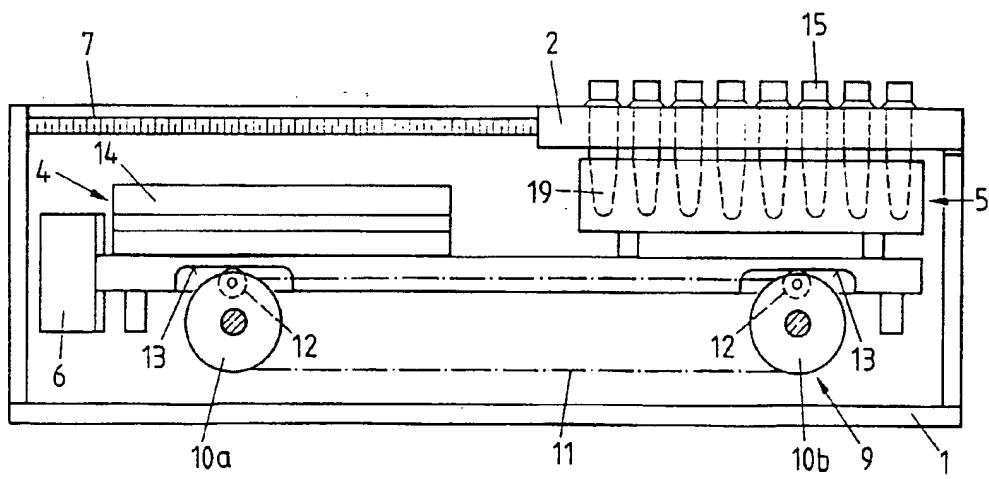
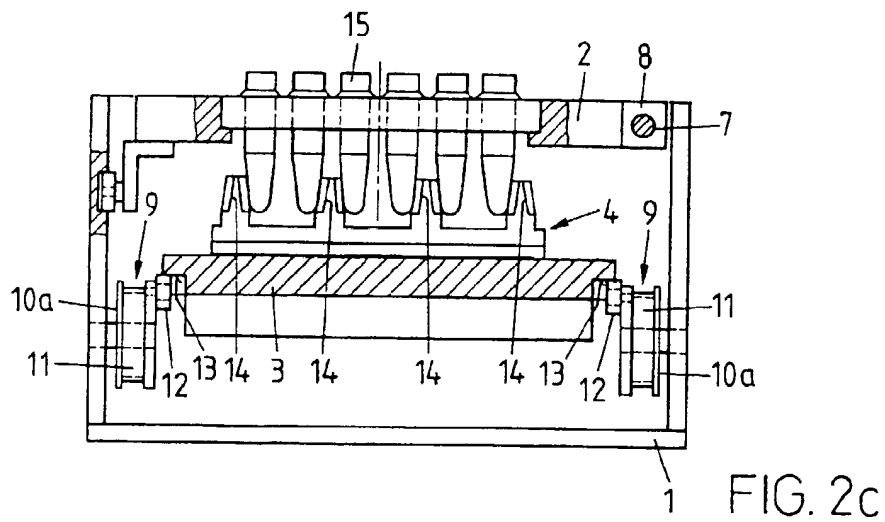
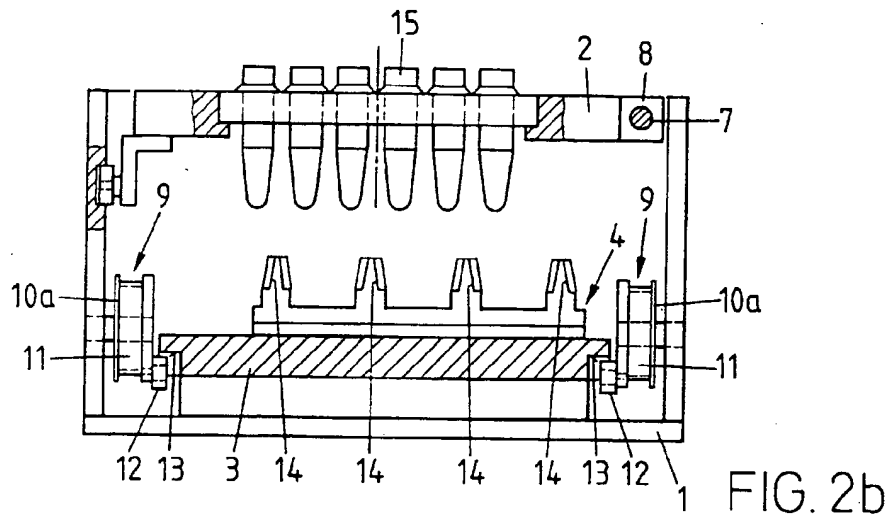
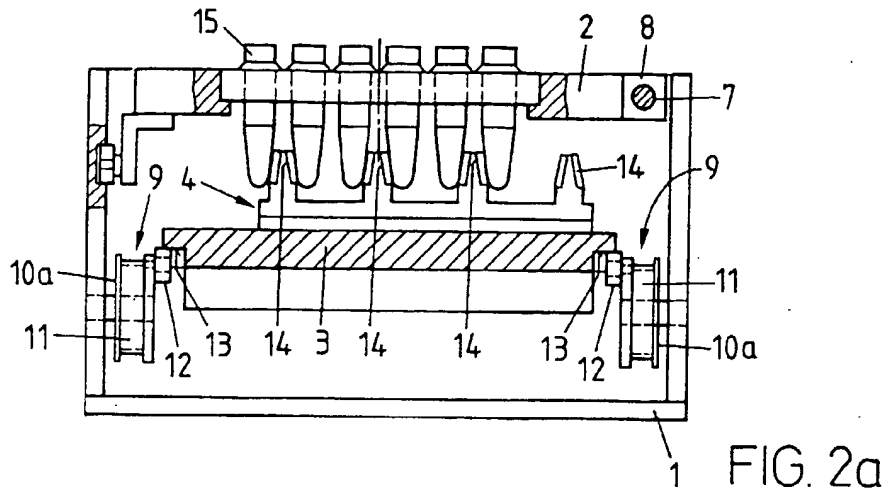


FIG. 1d



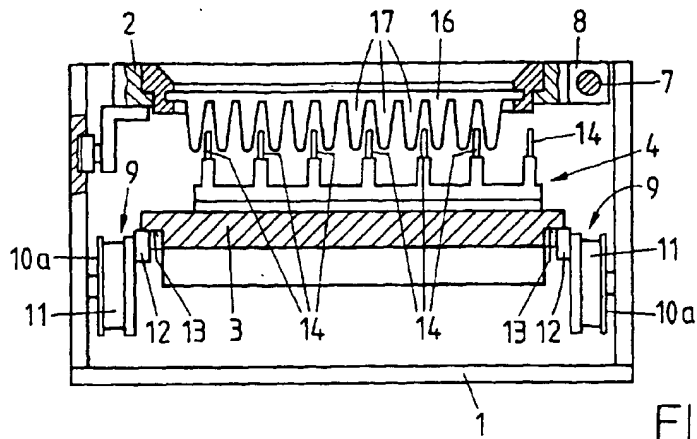


FIG. 3a

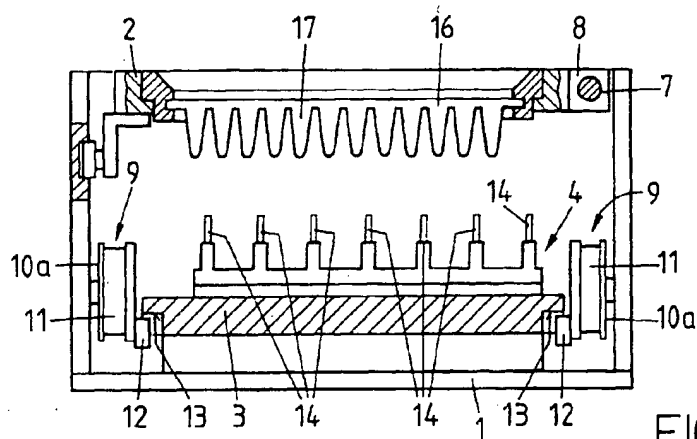


FIG. 3b

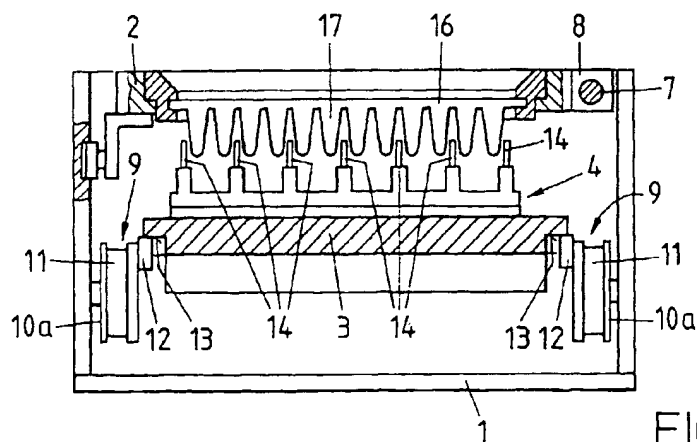
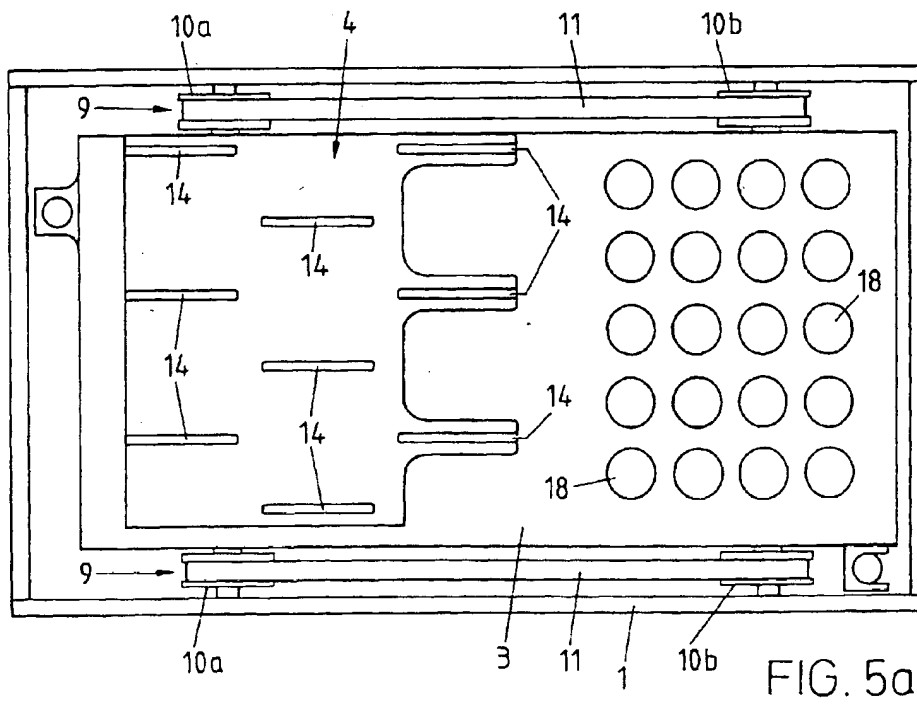
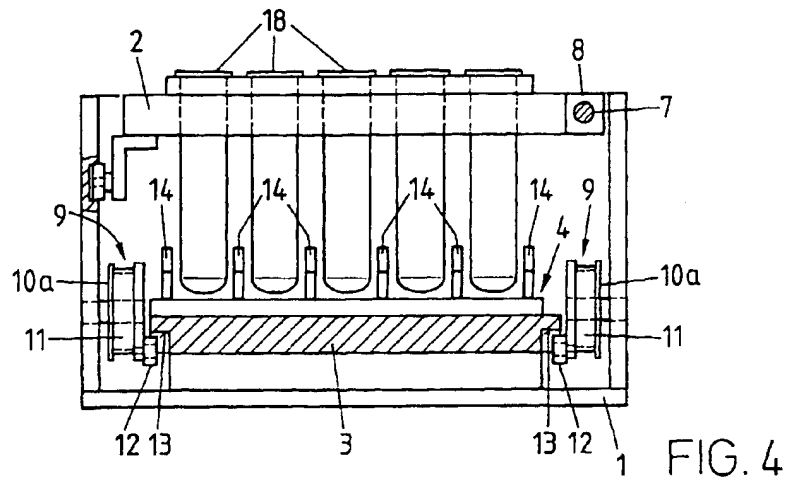
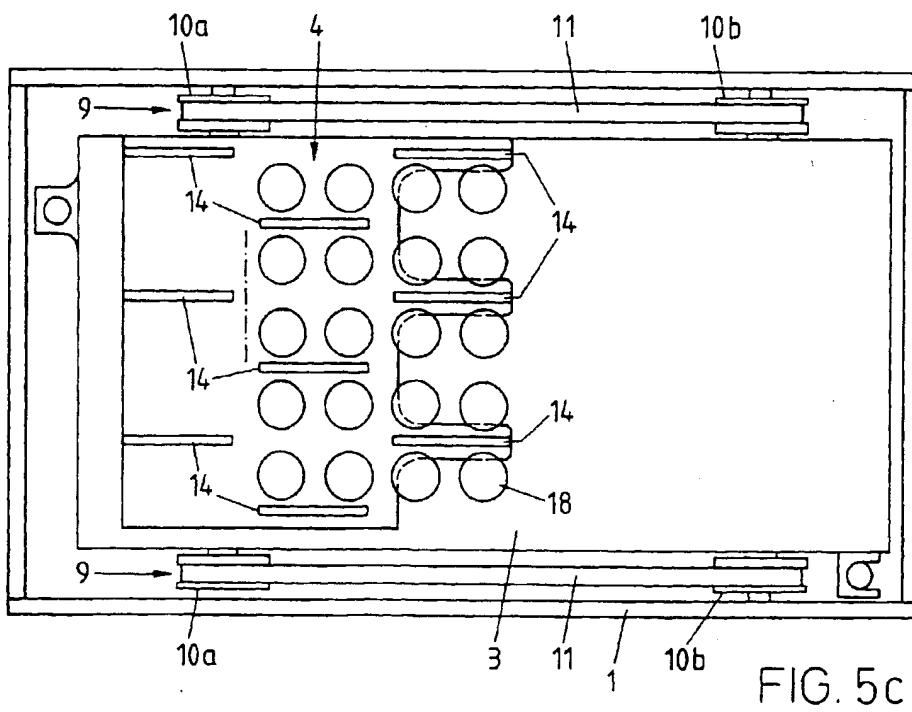
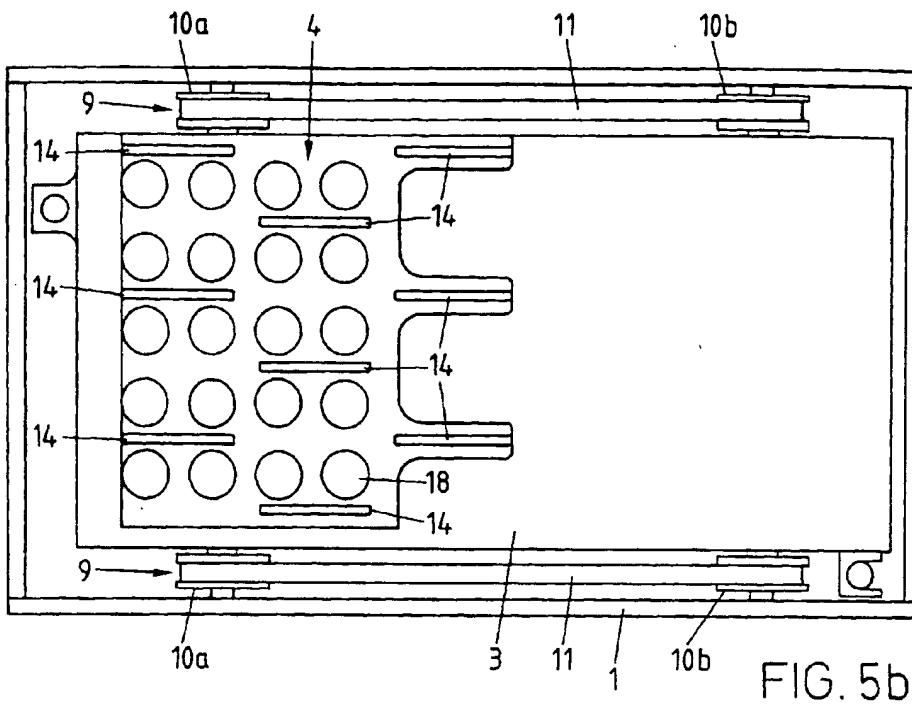


FIG. 3c







Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 81 0635

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	DE 39 26 462 A (SCHIESSL HANS; LEISTNER HERMANN (DE)) 14. Februar 1991 (1991-02-14) * Spalte 4, Zeile 55 - Spalte 5, Zeile 31; Abbildungen *	1	G01N35/00 B01L9/06 //B01L7/00
D,A	US 5 443 791 A (CATHCART G RICHARD ET AL) 22. August 1995 (1995-08-22) * Spalte 8, Zeile 4 - Zeile 10 * * Spalte 14, Zeile 9 - Zeile 61; Abbildungen 1,4A-C *	1,2,5,7,10	
D,A	EP 0 479 448 A (BECKMAN INSTRUMENTS INC) 8. April 1992 (1992-04-08) * Spalte 5, Zeile 31 - Spalte 6, Zeile 30; Abbildungen *	1,7-9,14	
A	US 5 055 408 A (HAYASHI HIDECHIKA ET AL) 8. Oktober 1991 (1991-10-08) * Spalte 5, Zeile 30 - Zeile 57; Abbildung 6 *	1,2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			G01N
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 20. Oktober 1999	Prüfer Hodson, M
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1500 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 81 0635

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

20-10-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3926462	A	14-02-1991	KEINE	
US 5443791	A	22-08-1995	AT 154981 T	15-07-1997
			DE 69126690 D	07-08-1997
			DE 69126690 T	02-01-1998
			EP 0478753 A	08-04-1992
			WO 9116675 A	31-10-1991
EP 0479448	A	08-04-1992	KEINE	
US 5055408	A	08-10-1991	AU 596987 B	24-05-1990
			AU 6186786 A	05-03-1987
			CA 1280069 A	12-02-1991
			DE 3684647 A	07-05-1992
			EP 0212663 A	04-03-1987
			JP 2081699 C	23-08-1996
			JP 7119765 B	20-12-1995
			JP 62148858 A	02-07-1987

EPO FORM P1461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82